



University of Groningen

The midbrain periaqueductal gray and cardiovascular control

van der Plas, Johannes

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1993

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

van der Plas, J. (1993). The midbrain periaqueductal gray and cardiovascular control. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

Het mesencefale periaqueductale grijs (PAG) is een relatief grote hersenstructuur rondom het aqueduct van Sylvius, het verbindingskanaal tussen de derde en vierde hersenventrikel. De neuroanatomische en functionele eigenschappen van het PAG zijn voornamelijk onderzocht in de rat, de kat, de aap en het konijn. Het PAG heeft uitgebreide, vaak reciproke, verbindingen met zeer veel gebieden in het centraal zenuwstelsel, van voorhersenen tot ruggemerg. Hierdoor kan het PAG een belangrijke rol spelen in de integratie van sensorische, motorische, limbische en autonome activiteit. Het PAG is dan ook betrokken bij verschillende gedragingen en autonome functies. In de tachtiger jaren werd duidelijk dat het PAG betrokken is bij de integratie en coördinatie van gedrags- en autonome responsies op bedreigende en stressvolle stimuli. Eén van de systemen waarin de potentiële rol van het PAG aandacht heeft gekregen is het cardiovasculaire systeem.

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek was gericht op de rol van het PAG binnen supra-medullaire cardiovasculaire regulatie-mechanismen in de rat. Neuroanatomisch onderzoek in ons laboratorium resulteerde in de veronderstelling dat het PAG een belangrijk tussenstation is in de verbindingen van de hypothalamus met het autonome zenuwstelsel. Bij deze experimenten werden differentiële projecties van de hypothalamus naar het PAG aangetoond. Bovendien werden verschillen in afdalende verbindingen van bepaalde delen van het PAG naar medullaire en spinale autonome gebieden aangetoond. Dit leidde tot de verwachting dat verschillende delen van het PAG in staat zijn om op een verschillende manier de activiteit van het sympathische en parasympathische zenuwstelsel te beïnvloeden. Meting van bloeddruk en hartslagfrequentie levert direct informatie op m.b.t. de effecten van manipulatie van het PAG op autonome activiteit. De analyse van de rol van het PAG bij de cardiovasculaire regulatie dient tevens om inzicht te krijgen in de rol van het PAG in de regulatie en modulatie van autonome functies in het algemeen.

In **hoofdstuk 1** wordt een uitgebreid overzicht gegeven van de huidige kennis omtrent het PAG. Na een bespreking van neuroanatomische, neurochemische en elektrofysiologische kenmerken van het PAG, wordt aandacht geschonken aan functionele betrokkenheid van het PAG, m.n. bij defensief gedrag, antinociceptie, lordosis en vocalisatie. Tot slot wordt een algemene inleiding gegeven over de betrokkenheid van het PAG bij cardiovasculaire regulatie.

Om meer te weten te komen over de positie van het PAG binnen de neuronale circuits die betrokken zijn bij cardiovasculaire regulatie, is het noodzakelijk dat bij de registratie van de elektrofysiologische en cardiovasculaire signalen de tijdsrelatie tussen oorzaak en gevolg nauwkeurig gemeten wordt. Daarom moet het meetsysteem een voldoende hoog temporeel oplossend vermogen (in de orde van 1 msec) hebben. Een gedetailleerde beschrijving van de data-acquisitie en -analyse methodes die zijn toegepast bij de verwerking van de cardiovasculaire en elektrofysiologische signalen wordt gegeven in **hoofdstuk 2**. De ontwikkeling van deze methodes speelde een essentiële rol binnen het onderzoek.

De eerste serie experimenten was ontworpen om de effecten van activatie van verschillende delen van het PAG op bloeddruk en hartslagfrequentie in de rat in kaart te brengen (**hoofdstuk 3**). Hierbij werd gebruik gemaakt van elektrische stimulatie met een lage intensiteit. Deze experimenten onthulden de aanwezigheid van een ventrolaterale kolom in het PAG, waarbinnen

bloeddruk dalings opgewekt konden worden d.m.v. laag-frequente stimulatie (10 Hz). Bovendien werd aangetoond dat een sterke toename in bloeddruk en hartslagfrequentie kon worden opgewekt in het rostralaterale en het caudoventrale PAG d.m.v. hoog-frequente stimulatie (50-100 Hz). Een nauwkeurige analyse van het tijdsverloop van deze cardiovasculaire effecten wees op mogelijke verschillen in de efferente banen en/of effector-mechanismen die betrokken zijn bij deze sympathische responsies. Verder is de invloed van het caudoventrale PAG op bloeddruk en hartslagfrequentie mogelijk activiteits-afhankelijk, zoals blijkt uit de frequentie-afhankelijke cardiovasculaire effecten die geproduceerd worden door stimulatie in dit gebied.

Een farmacologische analyse van de invloed van het rostralaterale en caudoventrale PAG op bloeddruk en hartslagfrequentie leverde aanvullende aanwijzingen op voor verschillen tussen het rostralaterale en caudoventrale PAG (**hoofdstuk 4**). De intraveneuze toediening van muscarine en adrenerge antagonisten wijzigde de amplitude en het tijdsverloop van de cardiovasculaire responsies op elektrische stimulatie van punten in deze PAG-gebieden. De resultaten van deze experimenten wijzen op de betrokkenheid van een tot nu toe ongeïdentificeerde noncholinerge-nonadrenerge factor (mogelijk een neuropeptide) bij de pressor responsies op stimulatie in het rostralaterale PAG. De toenames in hartslagfrequentie daarentegen, opgewekt door stimulatie in deze twee PAG-gebieden, worden uitsluitend bewerkstelligd via cholinerge en adrenerge mechanismen.

Vervolgens werd een elektrofysiologische studie uitgevoerd, naar de invloed van activatie van delen van de hypothalamus op neuronale activiteit in het PAG (**hoofdstuk 5**). Diverse hypothalamische kernen, waarvan bekend is dat ze het cardiovasculaire systeem beïnvloeden, projecteren o.a. naar het PAG. Echter, de tot dan toe beschikbare gegevens omtrent de cardiovasculaire effecten die konden worden opgewekt d.m.v. activatie van deze gebieden (wat betreft de richting en amplitude van de waargenomen veranderingen in bloeddruk en hartslagfrequentie) waren tegenstrijdig, vermoedelijk vanwege verschillen in soorten proefdieren en in de gevolgde methodes. Antidrome activatie studies bevestigden de aanwezigheid van hypothalamische efferenten naar het PAG, maar informatie over de aard (excitator of inhibitor) van deze verbindingen was schaars. De elektrische activiteit van individuele neuronen in het PAG werd extracellulair geregistreerd m.b.v. glazen microelectrodes. Bovendien werd in kaart gebracht welke cardiovasculaire effecten konden worden opgewekt d.m.v. stimulatie in verschillende delen van de hypothalamus.

Neuronen in het PAG werden voornamelijk geïnhibeerd door, of reageerden niet op, stimulatie van punten in de hypothalamus. Een opmerkelijk groot aantal cellen werd geïnhibeerd door stimulatie in de dorsomediale hypothalamus. De tegelijkertijd optredende cardiovasculaire responsies, opgewekt door hypothalamische stimulatie, bestonden hoofdzakelijk uit relatief langdurige afnames in bloeddruk. Uit de analyse bleek een significante correlatie tussen de amplitude van de bloeddrukdalings die konden worden opgewekt door stimulatie in de dorsale en dorsomediale hypothalamus en de basale bloeddruk niveaus. De resultaten leidden tot de conclusie dat het PAG niet betrokken is bij het bewerkstelligen van de bloeddrukdalings veroorzaakt door elektrische stimulatie in de hypothalamus.

Minstens zo interessant als de verbindingen van hoger gelegen hersengebieden met het PAG zijn de efferente banen van het PAG naar cardiovasculaire neuronen in de ventrolaterale medulla oblongata (VLM). Een van deze groepen cardiovasculaire neuronen bevindt zich in de rostrale VLM. Dit gebied wordt ook wel beschouwd als het vasomotor centrum, aangezien deze neuronen essentieel zijn voor het onderhouden van de bloeddruk. Elektrofysiologische kennis over deze

verbindingen v
elektrofysiolog
VLM. Hierbij
activiteit van
excitatoire pro
neuronen. De
gevolge van ac
laire cardiovas

Afsluitend
resultaten geg
autonome regu

Het onder
informatie op
regulatie in h
beschouwd ka
de regulatie v
bloeddruk en
neuronen in
van het sy
hypothalamis
modulatie do
het PAG.

tie (10 Hz). Bovendien
e kon worden opgewekt
ulatie (50-100 Hz). Een
ten wees op mogelijke
zijn bij deze sympathi-
oeddruk en hartslagfre-
kelijke cardiovasculaire

caudoventrale PAG op
r verschillen tussen het
ening van muscarine en
cardiovasculaire respon-
ten van deze experimen-
cholinerge-nonadrenerge
n het rostrilaterale PAG.
tie in deze twee PAG-
mechanismen.

nvloed van activatie van
x 5). Diverse hypothala-
vloeden, projecteren o.a.
iovasculaire effecten die
de richting en amplitude
e) waren tegenstrijdig,
le methodes. Antidrome
ten naar het PAG, maar
schaars. De elektrische
gistreerd m.b.v. glazen
effecten konden worden

erden niet op, stimulatie
geïnhibeeerd door stimu-
iovasculaire responsies,
tief langdurige afnames
nplitude van de bloed-
en dorsomediale hypo-
lusie dat het PAG niet
zaakt door elektrische

gebieden met het PAG
ventrolaterale medulla
dt zich in de rostrale
ngezien deze neuronen
che kennis over deze

verbindingen was echter beperkt. De laatste serie experimenten (**hoofdstuk 6**) betrof dan ook een elektrofysiologische analyse van projecties van het PAG naar deze cardiovasculaire neuronen in de VLM. Hierbij werden de effecten van orthodrome (elektrische) stimulatie van het PAG op de activiteit van deze cardiovasculaire neuronen bestudeerd. Deze aanpak leverde bewijs voor directe excitatoire projecties van het rostrale PAG naar vermoedelijk medullospinale sympatho-excitatoire neuronen. De sterke veranderingen in activiteit van deze cardiovasculaire neuronen in de VLM, ten gevolge van activatie van het PAG, onderstrepen het potentiële belang van het PAG in supramedullaire cardiovasculaire regulatie-mechanismen.

Afsluitend wordt in **hoofdstuk 7** een samenvatting met een korte algemene discussie van de resultaten gegeven, inclusief enkele suggesties voor verder onderzoek naar de rol van het PAG in autonome regulatie en gedrag.

Het onderzoek naar de invloed van het PAG op de cardiovasculaire regulatie levert niet alleen informatie op over dit specifieke onderwerp, maar ook over de rol van het PAG in autonome regulatie in het algemeen. De resultaten uit dit onderzoek versterken het concept dat het PAG beschouwd kan worden als een belangrijke centrale component in de circuits die betrokken zijn bij de regulatie van autonome activiteit. De aanzienlijke invloed van verschillende PAG-gebieden op bloeddruk en hartslagfrequentie (**hoofdstukken 3 en 4**) en op de activiteit van cardiovasculaire neuronen in de medulla oblongata (**hoofdstuk 6**) wijst op een rol in de modulatie van de activiteit van het sympathisch zenuwstelsel. De diffuus georganiseerde inhiberende projecties van hypothalamische gebieden naar het PAG (**hoofdstuk 5**) zijn illustratief voor de mogelijke modulatie door hogere hersencentra van autonome effecten geïnitieerd dan wel gecoördineerd door het PAG.

Publications

- Jansz, C., Van der Plas, J., Van der Bosch, M. and Van der Wilt, G.J. (1993) Oxygenation in *Lymanea stagnalis*. In: Laver, J. and Boer, H.H. (eds.) *Molluscan neurophysiology*. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, p. 261.
- Jansz, C., Van der Wilt, G.J., Van der Plas, J. and Van der Bosch, M. (1993) Central and peripheral neurons involved in oxygen perception in the pulmonate snail *Lymanea stagnalis* (Gastropoda, Caudofoveata). *Comp. Biochem. Physiol.* 124A: 439-449.
- Hermans, M.A., Maasland, J.J., Van der Plas, J. and Guldert, P.A. (1993) The hypothalamic factor of the CNS of the freshwater snail *Lymanea stagnalis* interacts with glucose stimulation of glycogen synthesis and evidence for its release during anaesthesia. *Gen. Comp. Endocrinol.* 89: 301-307.
- Van der Plas, J. and Maas, P.W. (1992) Cardiovascular responses to low-frequency electrical stimulation of the midbrain periaqueductal gray in the rat. (submitted).
- Van der Plas, J. (1992) Influence of subregions of the midbrain periaqueductal gray on blood pressure and heart rate in the rat: pharmacological analysis. (submitted).
- Van der Plas, J. and Wieringa-Past, J.E.C. (1993) Cardiovascular effects and changes in midbrain periaqueductal gray neuronal activity induced by electrical stimulation of the brainstem in the rat. (submitted).
- Van der Plas, J. (1993) Electrophysiological analysis of midbrain periaqueductal gray influence on cardiovascular neurons in the ventrolateral medulla oblongata. (submitted).